

УДК 576.32.36

ВЫСОКАЯ РЕГЕНЕРАЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ ХВОСТАТЫХ АМФИБИЙ (URODELA) КАК РЕЗУЛЬТАТ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЛОВОЗРЕЛЫМИ ЖИВОТНЫМИ ЮВЕНИЛЬНЫХ ЧЕРТ

© 2016 г. Э. Н. Григорян

Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН

119334 Москва, ул. Вавилова, 26

E-mail: e.grigoryan@hotmail.com

Поступила в редакцию 26.08.2015 г.

Окончательный вариант получен 02.11.2015 г.

Более высокие потенции к регенерации у хвостатых амфибий, в сравнении с возможностями восстановления органов и тканей у других позвоночных, являются предметом многолетних интенсивных исследований. Накопленная информация раскрывает клеточные и молекулярные основы процессов регенерации у Urodela, но не объясняет причины поддержания регенераторных способностей у половозрелых животных. Суммированная в обзоре информация позволяет сделать предположение о том, что педоморфоз, присущий этому семейству животных, обуславливает сохранение ювенильности на всех уровнях организации — от организменного до молекулярно-генетического, что в свою очередь существенно облегчает и допускает инициацию и развитие регенеративных ответов на травму вплоть до эпиморфной регенерации целых органов. В качестве примера прослежены связанные с педоморфозом клеточные и молекулярно-генетические особенности тканей глаза и мозга Urodela, которые играют предположительно перmissive роль в их регенерации.

Ключевые слова: амфибии, Urodela, педоморфоз, регенерация.

DOI: 10.7868/S0475145016020051

Важнейшим, не теряющим своей актуальности, вопросом биологии развития является проявление животными способности к регенерации органов и тканей. Попытки установить способствующие регенерации особенности биологии животных на разных уровнях: от молекулярного до организменного и даже популяционного, делались многократно. В результате сложилось общее представление об основных (хотя и со многими исключениями) закономерностях: зависимости регенерации от положения животного на эволюционной лестнице и его возраста. В общих чертах — чем проще устроен и моложе организм, тем успешнее проходят в нем регенерационные процессы. Однако является очевидной необходимость рассмотрения регенерационной способности в совокупном контексте эволюции, жизненного цикла, физиологии и развития животных.

Особый интерес биологов и медиков всегда вызывали обладающие высокой регенерационной способностью взрослые тетраподы. К этой категории относятся хвостатые амфибии, обладающие наибольшими среди позвоночных возможностями не только тканевой, но и эпиморфной, органной регенерации. Тритоны и аксолотли восстанавливают конечность, хвост, спинной мозг,

челюсти, кишечник, желудочки сердца, фрагменты головного мозга, а также ткани глаза в течение всей жизни. Подобные примеры крайне редки или вовсе отсутствуют у взрослых рептилий, птиц и млекопитающих. В литературе существует много объяснений такой уникальной регенерационной способности у Urodela, но общего ответа до сих пор не найдено. Очевидно, его следует искать на основе накопленных к настоящему времени сведений о биологии этих животных в широком ее понимании.

ОТМЕЧЕННЫЕ В ЛИТЕРАТУРЕ ОСОБЕННОСТИ БИОЛОГИИ ХВОСТАТЫХ АМФИБИЙ (Urodela), АССОЦИИРОВАННЫЕ С ИХ ВЫСОКОЙ РЕГЕНЕРАЦИОННОЙ СПОСОБНОСТЬЮ

В последнее время в литературе (Seifert et al., 2011; Seifert, Voss, 2013) доминирует предположение, что определяющей для регенерации, в частности эпиморфной регенерации конечности, является совокупность основных свойств, входящих в группу Urodela животных: размеры тела, возраст, особенности старения и роста. Для объяснения ограничений/допущений регенерации

внутри класса рассмотрение указанных фундаментальных черт хвостатых амфибий проводится на фоне анализа специфических молекулярных механизмов контроля регенерации. Подчеркивается, что, несмотря на общепринятую точку зрения — обратную корреляцию между регенерацией и возрастом — необходимо учитывать общие факторы регуляции жизни организма, а именно факторы кровеносной и иммунной систем, сыворотки крови, а также гормоны. Именно они создают условия для изменения судьбы клеток, но в то же время сами меняются в развитии и с возрастом (Seifert, Voss, 2013). Для дальнейшего нашего изложения важно, что в цитированных работах (Seifert et al., 2011; Seifert, Voss, 2013) особое внимание уделено свойству низших позвоночных продолжать расти во взрослом, половозрелом состоянии и реагировать на “развитийные” гормоны, продуцируемые и циркулирующие в крови в поздние периоды онтогенеза. Это, в свою очередь, дает возможность провести разграничение между влиянием на регенерацию старения и ролью внутренней способности организма к регенерации (Seifert et al., 2011; Seifert, Voss, 2013).

Опубликовано также исследование, обнаруживающее обратную связь между зрелостью иммунной системы и способностью к регенерации (Mastellos et al., 2013). При рассмотрении этого вопроса особое внимание уделено системе комплемента, как наиболее филогенетически консервативной и способной регулировать регенерацию тканей у животных, в частности, у хвостатых амфибий. Комплемент представляет собой систему плазменных белков, играющих существенную роль в развитии иммунных и воспалительных реакций. Изучение роли комплемента в филогенетическом ряду показывает обязательность его включения также в программу регенерации тканей и органов (Mastellos et al., 2013).

На особенности иммунных реакций у хвостатых амфибий и осуществляемое ими быстрое заживление без формирования рубца, способствующее, в свою очередь, высокой регенерационной способности, обращают также внимание Мешер и Неф (Mescher, Neff, 2004, 2005). Авторы полагают, что этот вопрос находится в контексте эволюции незрелых и адаптивных иммунных систем и иммунной филогении. Отмечается, что внутри класса амфибий по этим признакам существуют ключевые отличия. Urodela по сравнению с Anura (бесхвостыми амфибиями) не только проще организованы, но и имеют определенный “иммунодефицит”: очень медленный иммунный ответ, слабая иммунная память и клеточный иммунитет (Flajnik et al., 2003). Именно это, по мнению авторов (Mescher, Neff, 2004) определяет преимущества Urodela в регенерации. Более того, показано также, что у бесхвостых амфибий регенерационная способность коррелирует с этапами станов-

ления адаптивной иммунной системы в онтогенезе (Godwin, Rosenthal, 2014). В цитированной работе неоднократно подчеркивается отчетливый выбор взрослыми хвостатыми амфибиями в пользу регенерации, а не формирования рубца. Успех регенерации при этом определяется комплексом взаимодействий между клетками источниками регенерации с одной стороны и клетками и факторами иммунной системы — с другой (Godwin, Rosenthal, 2014).

Ряд других объяснений высокой регенерационной способности у Urodela основан на данных о биологии клеток этих животных, в частности, клеток — источников регенерации. Известно, что клетки хвостатых амфибий проявляют свойство пластичности в высочайшей степени. Под клеточной пластичностью понимается потеря исходными дифференцированными клетками признаков специализации, вход в активную пролиферативную фазу, а затем формирование регенератов в результате последующей дифференцировки клеток в нужных направлениях (Odelberg, 2005). В области повреждения быстро формируется популяция морфологически дедифференцированных клеток, способных к смене фенотипа, приобретению иной специализации, что и является основой восстановления утраченного. Автором идеи подчеркивается, что эта способность (высокая мера клеточной пластичности) утрачивается у взрослых птиц и млекопитающих (Odelberg, 2005).

Помимо приведенных объяснений успеха регенерации у хвостатых амфибий особенностями их биологии на организменном и клеточном уровнях, существуют предположения о том, что высокая способность к регенерации (в рассматриваемом случае — конечности) есть результат микроэволюционного пути. Это мнение (Garza-Garcia et al., 2010) основано на открытии белков Prod1, членов семейства трехпальцевых белков (TFP), являющихся ключевым регулятором роста и морфогенеза регенерирующей конечности и присутствующих семействам Salamandridae (тритоны и саламандры) и Ambystomatidae (аксолотли), т.е. хвостатым амфибиям (Urodela).

Ассоциированные с регенерацией у Urodela особенности на молекулярно-генетическом уровне приведены в работах (Kumar et al., 2007, 2011), выявивших ключевую роль гена *nAG* (*Agr2*) в процессе регенерации конечности. Было обнаружено, что ген *Agr2* и у тритона, и у саламандры экспрессируется в интактной конечности на низком уровне, но его экспрессия после ампутации существенно возрастает. У тритона экспрессия *nAG* индуцируется на 5 сут после ампутации конечности в окружающих регенерирующие аксоны Шванновских клетках, а на 10 сут после операции экспрессия *nAG* обнаруживается в клетках желез под раневым эпителием (Kumar et al., 2007). У

тритонов *pAG* взаимодействует с вышеуказанным мембранным рецептором *Prod1*, что в конечном итоге приводит к активации *ERK1/2 MAP* киназного сигнального пути в клетках бластемы регенерата конечности (Blassberg et al., 2011).

Таким образом, сегодня существуют различные объяснения высокой регенерационной способности у хвостатых амфибий, основанные на выявленных на разных уровнях — от организменного до молекулярно-генетического — особенностях этих животных. Важно отметить, что всякий раз при этом упоминается связь процессов, определяющих успех регенерации, как с филогенезом, так и с онтогенезом этих животных. Однако, что удивительно, в наименьшей степени затронут вопрос о педоморфозе *Urodela*, занимающем важное место в эволюции не только амфибий, но и более высокоорганизованных позвоночных. Ниже мы приводим информацию об этом интересном явлении и сопряженными с ним вторичным упрощением и персистентной пролиферацией в наиболее интересующей нас зрительной системе и некоторых других системах у *Urodela*.

ПЕДОМОРФОЗ В ЭВОЛЮЦИИ АМФИБИЙ

Многие животные после завершения эмбрионального развития претерпевают рост, и, наоборот, в периоды позднего онтогенеза проходят фазы развития в результате пролонгированных выделения и циркуляции гормонов. Хорошо известно явление неотении, т.е. способность размножаться у не завершивших онтогенетическое развитие ювенильных форм животных. Это явление проявляется двояко: в замедлении соматического развития при нормальном темпе полового развития (собственно неотения) и как ускоренное половое развитие, по завершении которого, будучи незаконченным, останавливается соматическое развитие (прогенез). Поскольку прогенез соответствует ускорению полового созревания, а неотения — сокращению фазы соматического развития, педоморфоз включает в себя оба процесса, в целом являясь результатом гетерохронии. Процессы гетерохронии приводят к отличиям внутри таксономической группы в степени развития по общей онтогенетической траектории, так что одна группа имеет сокращенный путь развития, другая — пролонгированный онтогенез.

Педоморфоз у хвостатых амфибий предполагает существование двух морф, отличающихся в основном по степени сохранения жаберного аппарата во взрослом состоянии, другими словами, по соотношению личиночных и взрослых характеристик. Анцестральный и наиболее распространенный онтогенетический путь — метаморфоз, при котором водные, имеющие жабры личинки превращаются в ювенильную форму, которая затем созревает на суше. В противоположность этому педоморфоз про-

является в половом созревании личинки без метаморфоза. Такой полиморфизм обычно рассматривается как адаптация к различным условиям окружающей среды (Duellman, Trueb, 1994; Denoël et al., 2005).

У хвостатых амфибий педоморфоз идентифицирован в обеих формах (прогенез и неотения) (Denoël, Joly, 2000). Указано также на возможность сосуществования в популяциях трех, свидетельствующих о факультативном педоморфозе, морфов: зрелых жаберных, полностью водных педоморфных взрослых и наземных метаморфных взрослых форм (Denoël et al., 2005). В случае метаморфоза у амфибий тиреоидный гормон (ТГ) репрограммирует ювенильные клетки и активирует взрослые клетки-предшественники, что приводит к переводу водных форм личинок головастиков в наземные взрослые формы. Известны также механизмы, приводящие к онтогенетическим изменениям, в частности, снижение активности щитовидной железы, которое вызывает торможение метаморфоза. Животное при этом развивается в половом отношении, но взрослого состояния не достигает. Интересно, что хотя тритоны, в конечном счете, всегда претерпевают метаморфоз, аксолотли это делают редко, даже при экзогенном введении ТГ (Johnson, Voss, 2013). На примере *Necturus maculosus*, не претерпевающей метаморфоз облигатной педоморфной амфибии, выяснено также, что возможны случаи непрерывной работы функционально активных рецепторов ТГ, в результате чего ткани постоянно являются мишенями этого гормона (Safi et al., 2006).

В статье мы не рассматриваем роль педоморфоза в эволюции. Этому вопросу посвящены труды биологов эволюционистов (см.: Воробьева, 1992; Иорданский, 2001; Смирнов, 2006). Мы делаем попытку связать с этим явлением уникальные способности хвостатых амфибий к регенерации. Для такого суждения есть определенные основания. Еще Госс (Goss, 1991) дал определение механизмам развития в качестве “заключенных” (“prisoners”) в рамках собственных филогенетических историй животных. Теперь к этому добавляют, что механизмы регенерации также являются “заключенными”, но уже дополнительно собственных развитийных историй (Porrello, Olson, 2014).

Выше мы указали на то, что существующие объяснения высокой регенерационной способности *Urodela*, так или иначе, имеют в своей основе эволюционные и онтогенетические причины. Есть конкретные исследования показавшие, например, что у *Anura* удлинение личиночного периода увеличивает регенерационную способность в сравнении с теми же, но претерпевшими метаморфоз животными (Gibbs et al., 2011). Есть данные, свидетельствующие о том, что паракринные факторы, работающие в развитии, являются

мощными регуляторами пролиферации клеток предшественников для формирования регенератов. Современные исследования выявили, например, роль ТГ в стимуляции пролиферации кардиомиоцитов в сердце недавно рожденных мышей, что свидетельствует о пролонгированной компетенции к пролиферации этих клеток в перинатальном развитии (Lui et al., 2014).

В последующих разделах обзора проанализированы различные, вызванные гетерохронией особенности *Urodela* на тканевом, клеточном и молекулярном уровнях и их связь со способностью к регенерации.

ПЕДОМОРФОЗ, РАЗМЕРЫ ГЕНОМА И РАЗМЕРЫ КЛЕТОК

Существуют теории, объясняющие недоразвитие и упрощение некоторых органов и тканей у саламандр увеличением размера генома, который определяется не только и не столько полиплоидией, но в большей мере значительным увеличением числа повторов последовательностей в ДНК (Hogner, MacGregor, 1983). Известно, что саламандры и легочные рыбы имеют самые большие размеры геномов (Sessions, 2013). Для сравнения, у саламандр содержание ДНК варьирует от 13.7 до 83 пикограмм, в то время как у бесхвостых амфибий в среднем составляет 3.3 пг (Olmo, 1983). Очень интересно, что самые большие среди позвоночных геномы саламандр имеют наименьший уровень генетических отличий и модификаций, как в нуклеотидном, так и белковом составе. Так, например, специальное исследование гена *rag1* у ряда видов саламандр указывает на крайне низкий уровень мутаций и замен в его нуклеотидном составе (Herrick, Sclavi, 2014).

Наряду с этим для некоторых представителей класса хвостатых амфибий в тканях отмечена полипloidия. Ранее мы предприняли попытку определить относительное содержание ДНК в клетках кожных желез половозрелых тритонов *Triturus vulgaris* (Антон и др., 1993). Большинство ядер имело содержание ДНК, в несколько раз превышающее таковое в диплоидных клетках (условно 2С) и составляло до 32С и более. При этом не было выявлено увеличения числа хромосом или картин митотических делений клеток, что свидетельствовало о политении, как наиболее вероятном событии (Антон и др., 1993). Здесь нужно упомянуть и о том, что большие размеры генома с большим числом повторов и не кодирующих областей представляют собой значительную проблему в изучении регенерации органов и тканей этих объектов на молекулярно-генетическом уровне (Григорян и др., 2013). Только в настоящее время стали появляться базы данных экспрессирующихся последовательностей ДНК (ESTs) и соответствующи-

щих белков у тритона *Notophthalmus viridescens* (Bruckskotten et al., 2012; Looso et al., 2013).

Увеличение размеров генома и содержания ДНК имеет ряд значимых последствий на клеточном уровне. Прежде всего — это увеличение размеров клеток. Так, при сравнении размеров клеток сетчатки глаза и, в частности, ее пигментного эпителия мы обнаруживаем многократно большие размеры клеток у тритона по сравнению с лягушкой или крысой (мышью) (личные наблюдения). Это, в свою очередь, существенно облегчает исследования регенерации у *Urodela* на клеточном уровне. Наряду с этим отмечены низкая скорость метаболизма, пониженная частота клеточных делений, а также снижение скорости клеточной дифференцировки (Sessions, Larson, 1987). Удивительно, но все эти свойства сказываются на скорости восстановительных процессов, а не на их полноте. Осуществление тканевой и эпиморфной регенерации, требующее значительного времени для накопления необходимого числа клеток регенерата и его дальнейшего морфогенеза (обычно 1–2 мес.) в нестерильной среде, по-видимому, возможно благодаря отмеченным выше особенностям иммунной системы хвостатых амфибий. Предметом нашего изучения регенерации у *Urodela* являются ткани глаза, в частности сетчатки, после различного рода повреждений (Stroeva, Mitashov, 1983; Mitashov, 1996; 1997; Григорян, 1998; Chiba, Mitashov, 2007; Grigoryan, 2007; 2012). По этой причине ниже мы сосредоточили свое внимание на присутствии у тритонов в тканях глаза и мозга так называемых ювенильных черт, которые, в свою очередь, могут быть ассоциированы с высокой способностью к восстановлению этих тканей.

УПРОЩЕНИЕ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ У ХВОСТАТЫХ АМФИБИЙ

У саламандр размеры генома и морфологическая дифференцировка нервной системы находятся в обратной корреляции (Roth et al., 1994). Предполагается, что причиной этого являются в совокупности: влияние на развитие нервной системы низкой скорости метаболизма, торможение экспрессии “развитийных” генов, а также возможные эпигенетические нарушения (Roth et al., 1993). Гипотеза о причинно-следственной связи между размерами генома и вторичным упрощением подтверждается еще и тем, что простота ЦНС и сенсорных органов отмечены у хвостатых амфибий и легочных рыб — животных, имеющих наибольшие размеры геномов (Roth et al., 1992).

Мозг тритонов и аксолотлей изучался на протяжении длительного времени, и результатом стало постулирование относительной простоты его организации (Northcutt, 1984). Более поздние исследования, учитывающие большее число ней-

роанатомических особенностей, дают свидетельства того, что некоторые отделы мозга, характерные для других тетрапод, у *Urodela* просто отсутствуют или представлены в виде локальных скоплений тел нейронов (ten Donkelaar, 1998). Менее выраженная дифференцировка мозга у *Urodela* отмечена при сравнении с хрящевыми и костистыми рыбами, а некоторые характеристики мозга хвостатых амфибий проще, чем таковые даже у круглоротых, представителей бесчелюстных (Northcutt, 1984, 1987; Roth et al., 1992, 1993).

Этот феномен рассматривается эволюционистами, как случай вторичного упрощения мозга, подчеркивается, что эта “примитивность” хвостатых амфибий не соответствует их филогенетическому положению в качестве полуводных и наземных тетрапод (Northcutt, 1984; Roth et al., 1992, 1993). Так, при сравнении хвостатых и бесхвостых амфибий, обнаруживается, что у лягушек в зрительном тектуме (*tectum opticum*) намного больше нейронов, чем у саламандр. Помимо этого, эти клетки менее дифференцированы морфологически, и соответственно отличия между отдельными типами клеток менее очевидны (Roth et al., 1993). Отмечены также различия в пролиферативной активности клеток формирующегося мозга в развитии. Маркирование пролиферирующих клеток с использованием аналога тимидина BrdU, помогло определить, что скорость пролиферации ниже у *Urodela*, чем у *Anura* на сходных этапах развития зрительной области мозга, что является еще одним свидетельством торможения ее развития (Roth et al., 1993).

Приведенные в литературе описания сетчатки саламандр свидетельствуют об относительной простоте ее организации (Leghissa, 1962; Keefe, 1973; Григорян и др., 1996). Несмотря на это сетчатка *Urodela* устроена по тому же плану, что и у других тетрапод. Она имеет три типа фоторецепторов (колбочки, двойные колбочки и палочки) и четыре типа интернейронов (амакриновые, горизонтальные, биполярные клетки и клетки плексиформных слоев) (Dowling, 2012). Клетки ганглиозного слоя сетчатки *Urodela* находятся в численном соответствии с фоторецепторами, менее дифференцированы, и представлены наименьшим числом типов в сравнении с популяцией ганглиозных клеток других амфибий. В частности отмечено отсутствие поздно созревающих в развитии амфибий гигантских ганглиозных клеток (Rapaport, Stone, 1983).

Важным “следом” педоморфоза в строении сетчатки тритонов является присутствие в ней “недодифференцированных” биполяроподобных клеток — смещенных биполяров с колбой Ландольта (Григорян и др., 1996; Grigoryan, 2007). Эти клетки были обнаружены нами у половозрелых тритонов *Pleurodeles waltil*, установлена коли-

чественная зависимость их участия в восстановлении сетчатки после облучения ярким светом, а также от возраста животных (Григорян, Поплинская, 2002). Обнаружено также, что в условиях отслойки сетчатки эти клетки смещаются из внутреннего ядерного слоя в фоторецепторный и формируют наружный сегмент, дифференцируясь в палочки (Григорян и др., 1996; Grigoryan, 2007).

Помимо этого в сетчатке тритонов и амбистом обнаружены зоны постоянного медленного роста (Mitashov, 1997; Миташов и др., 2004). У тритонов — это зона глаза “*pars ciliaris + ora serrata*”, включающая непигментированный листок цилиарной области радужки и самую периферическую область сетчатки. Клетки этой зоны способны осуществлять редкие деления и увеличивать клеточную популяцию сетчатки в течение всей жизни животного (Mitashov, 1997). С помощью тимидиновой радиоавтографии удалось определить видовые особенности роста глаза у различных амфибий (тритонов, аксолотлей и лягушек) и установить, что число клеток в ростовой зоне ограничено и служит для медленного роста сетчатки в большей мере, чем для ее регенерации (Mitashov, 1997). Тем не менее, при регенерации сетчатки у *Urodela* пролиферативная активность в этой зоне существенно увеличивается, а ее уровень зависит от вида нанесенной сетчатке травмы (удаление сетчатки, перерезка нерва, отслойка сетчатки) (Григорян, 1998). Клетки ростовой зоны глаза *Urodela* морфологически не дифференцированы и экспрессируют гены и белки, являющиеся маркерами глазного поля в раннем развитии глаза (Миташов и др., 2004). Таким образом, сетчатка тритонов по таким признакам, как количественный состав клеток и уровень их дифференцировки, организована не только проще, но и сохраняет отдельные свойства ювенильной сетчатки, обладающей областями продолжающегося роста и дифференцировки.

То же можно сказать и о ретинальном пигментном эпителии (РПЭ), являющимся основным источником регенерации сетчатки у *Urodela* вне зависимости от вида ее травмы. Недавно были подробно рассмотрены особенности нативных клеток РПЭ глаза тритонов (Григорян, 2015). Были отмечены возможность входа специализированных клеток РПЭ в фазу синтеза ДНК, способность освобождаться от основного специфического признака — пигментации — несколькими путями, а также сохранение при этом биохимических составляющих для ресинтеза пигмента (меланогенеза). Мы отметили также высокую пластичность клеточного фенотипа РПЭ тритонов, которая проявляется в быстрой утрате исходных черт и выходе в новую макрофагальную и/или нейрональную дифференцировку после разобщения слоя РПЭ с сетчаткой. Этот процесс обратим на ранних этапах — по завершении регенерации

происходит возврат к исходному, эпителиальному фенотипу (Григорян, 2015). В результате можно заключить, что на тканевом и клеточном уровнях сетчатка *Urodela* может рассматриваться как полностью специализированная ткань, несущая, однако, отдельные ювенильные черты (черты “недодифференцировки”).

Ниже сделана попытка проанализировать молекулярно-генетические особенности клеток мозга, сетчатки и РПЭ тритонов, также свидетельствующие о сохранении и на этом уровне ювенильных черт.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛЕТОК МОЗГА И СЕТЧАТКИ *Urodela*

Исследования на генетическом уровне также указывают на проявление в группе хвостатых амфибий ювенильных черт в нейральных тканях (как известно, наиболее специализированных у позвоночных животных). Недавно проведено изучение экспрессии характерных для раннего развития глаза и ЦНС транскрипционных факторов *Pax6*, *Pax7* и *Pax3* в различных отделах мозга и сетчатке взрослых *Urodela* (*Pleurodeles waltl*) (Joven et al., 2013). В целом данные по распределению экспрессии генов семейства *pax* в мозге тритона *Pl. waltl* свидетельствуют об эмбриональных свойствах отдельных региональных клеточных популяций, демонстрирующих постоянную экспрессию этих транскрипционных факторов. В нативной сетчатке тритона *Pax6* обнаружен иммуногистохимически во внутренней части внутреннего ядерного слоя, а также в клетках ганглиозного слоя (Joven et al., 2013). В нашей лаборатории в исследованиях, проведенных с помощью ПЦР, паттерн экспрессии гена *Pax6* был изучен наряду с другими транскрипционными факторами и сигнальными молекулами *Six3*, *Otx2*, *Pitx1*, *Fgf2*, известными участниками формирования регуляторной сети “генов глазного поля” и играющими ключевую роль в развитии сетчатки. Указанные факторы не только были выявлены в нативных РПЭ и нейральной сетчатке половозрелых тритонов, но для некоторых из них описана динамика экспрессии в ходе регенерации сетчатки (Авдонин, 2010).

Отдельного внимания заслуживает экспрессия гена *Pax6* в нативном РПЭ тритона. Экспрессия этого мастер-гена, кодирующего транскрипционный фактор, и хорошо известного регулятора развития глаза, была выявлена в нативном РПЭ тритона методами ПЦР, *in situ* гибридизации и иммуногистохимии (Chiba, Mitashov, 2007; Авдонин и др., 2008; Авдонин, 2010). Экспрессия гена и продукта — транскрипционного фактора *Pax6* — была на низком, но достоверно выявляемом уровне. Позже с помощью ПЦР и Вестерн-блоттинга транскрипты *Pax6* в интактном РПЭ были

выявлены наряду с таковыми для *Pitx* (*Pitx2*) (Авдонин и др., 2010). О возможности “совмещения” экспрессии маркерных молекул специфической дифференцировки РПЭ и факторов, регулирующих раннее развитие глаза, свидетельствует соэкспрессия ключевых молекул меланогенной (*Otx2*) и пронейральной (*Pax6*, *Pitx1(2)*) дифференцировок, а также сигнальных их регуляторов (*Fgf2* и *FgfR2*) (Маркитантова и др., 2004).

Обращает на себя внимание и присутствие в сетчатке тритона белка маркера прогениторных/стволовых клеток — нуклеостемина (Маркитантова и др., 2015). Впервые в нативных хрусталике, РПЭ и сетчатке глаза взрослого тритона *Pleurodeles waltl* нами идентифицирован ген *Ns P. waltl*, кодирующий соответствующий белок ядрышка. Обнаружены количественные различия, указывающие на относительно более высокий уровень экспрессии гена нуклеостемина в сетчатке по сравнению с хрусталиком и РПЭ глаза тритона (Маркитантова и др., 2015). Белок ядрышка нуклеостемин ранее обнаружен также в клетках радужки тритона *Notophthalmus viridescens* (Maki et al., 2007), а не так давно в тех же клетках взрослых *N. viridescens* и *Synops pyrrohogaster* показано наличие гистона В4, характерного для ооцитов и раннего эмбрионального развития (Maki et al., 2010). В этой связи интересно также, что у тритона в пигментном эпителии радужки — источнике регенерации хрусталика у этих животных — до входа клеток в пролиферативную фазу была выявлена экспрессия транскрипционных факторов плюрипотентности *Sox2* и *Klf4* (Maki et al., 2009).

Клетки цилиарно-терминальной области сетчатки *Urodela*, являющиеся как упомянуто выше морфологически не дифференцированными предшественниками, демонстрируют эти свойства и на молекулярно-генетическом уровне, экспрессируя *Pax6*, *Prox1* и *Six3* (Маркитантова и др., 2004). Цилиарно-терминальная ростовая область нативной сетчатки тритона изучена и в отношении экспрессии регулятора ранней дифференцировки сетчатки — гомолога N-Notch, клеточного рецептора, участвующего в спецификации клеток в процессе развития сетчатки (Kaneko et al., 2001). Экспрессия этого маркера ранней дифференцировки сетчатки была зарегистрирована в клетках ростовой зоны нативного глаза, а также в той же области в большинстве делящихся клеток при регенерации сетчатки. Интересно, что данный маркер параллельно был обнаружен в клетках РПЭ тритона в самом начале регенерации сетчатки (Kaneko et al., 2001).

Таким образом, накапливается все больше информации о наличии в клетках тканей глаза тритонов молекулярных компонентов, участвующих в процессах, которые необходимы для продолжения роста и развития, а также для активации по-

вторного развития, регенерации. Ниже приведены некоторые данные, полученные для других тканей *Urodela*, далеких от зрительной системы, но также подтверждающие связь высокой регенерационной способности этих животных с проявлением обусловленных пedomорфозом “ювенильных” черт.

РАЗВИТИЕ И РЕГЕНЕРАЦИЯ СПИННОГО МОЗГА И СЕМЕННИКОВ ТРИТОНА

Пedomорфоз может быть результатом гетерохронии, влияющей на организм в целом (т.н. глобальная гетерохрония, Raff, Wray, 1989), и тогда признаки вторичного упрощения возникают не один за другим, а в совокупности. В результате при изучении таких особей признаки упрощения и “недифференцировки” тканей и органов, можно обнаружить сразу во многих, далеких друг от друга системах.

Спинальный мозг *Urodela* также отличается чертами упрощения по сравнению с *Anura*. На морфологическом уровне есть указания на отсутствие дорсальных и вентральных рогов спинного мозга у хвостатых амфибий, низкий уровень дифференцировки и клеточной миграции при формировании спинного мозга, а также отмечено отличие по форме серой материи (у саламандр – овальная форма, а не форма бабочки как у других тетрапод). Эти признаки организации спинного мозга расценены как результат произошедшего в филогенезе *Urodela* вторичного онтогенетического упрощения (Roth et al., 1993). Важно суждение авторов данного исследования на *Urodela* о том, что пedomорфоз в этой группе животных, не меняя общего плана, затронул относительно поздние процессы, определяющие степень дифференцировки и миграции нейронов, сохраняющих при этом сформировавшиеся основные функции и взаимодействия (Roth et al., 1993).

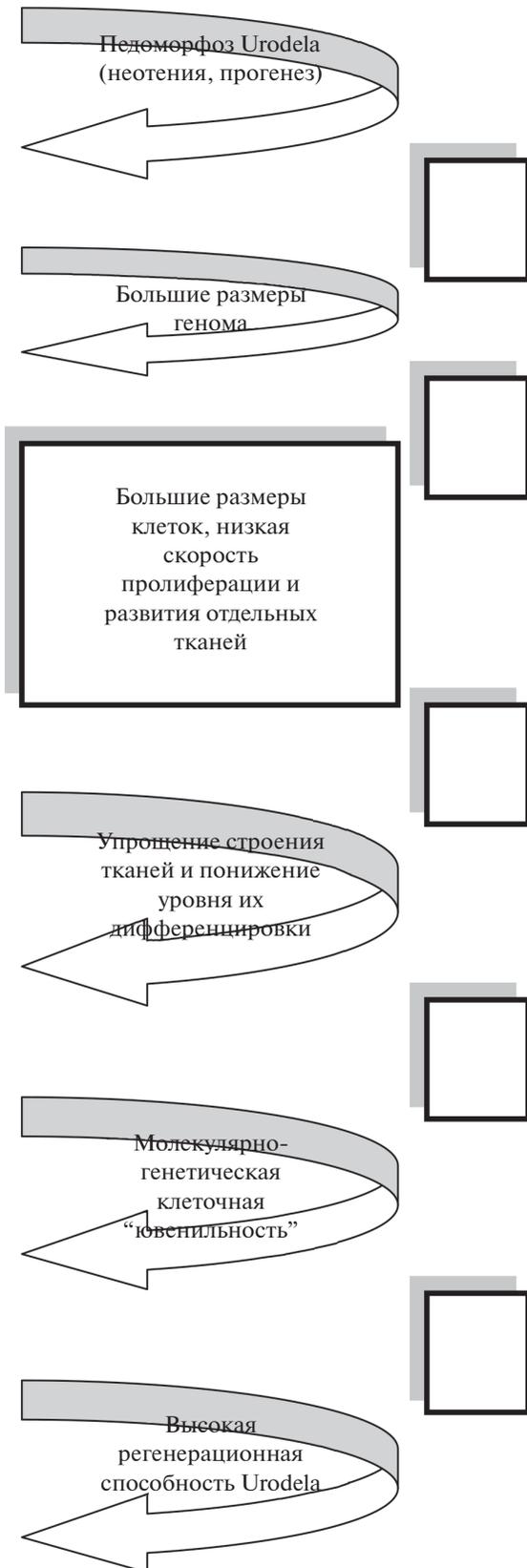
У взрослых тритонов *Pleurodeles waltl* Рах6 и Рах7 позитивные клетки были обнаружены в сегментах спинного мозга в определенной локализации: первые на вентральной стороне, более или менее равномерно распределенные по всему спинному мозгу над соматомоторными нейронами, вторые – в дорсальном роге субвентрикулярной зоны в медиальной части дорсальной области (Joven et al., 2013). Интересно, что эти данные оказались сходными с основными результатами изучения экспрессии транскрипционных факторов семейства Рах у неотенических аксолотлей (Schnapp et al., 2005; McHedlishvili et al., 2007).

Среди органов, обладающих ювенильными чертами, находится также семенник тритонов. У иглистых тритонов *Pleurodeles waltl* развитие семенников изучено относительно недавно (Flament et al., 2009). Семенники этих животных ана-

томически связаны с легкими посредством соединительной ткани, а в антериальной области семенника присутствуют герминативные клетки, содержащие большие лобулярные ядра. Основные маркеры системы: маркер семенника белок Dmrt1 и маркер входа в мейоз Dmc1 в этой области попросту отсутствуют. Антериальная часть семенника остается недифференцированной, хотя постериальная специализирована и представляет собой долю семенника, где происходит сперматогенез. Если эту долю удалить, она восстанавливается за счет недифференцированной антериальной части. Другими словами, происходит процесс тканевой регенерации, который может быть дополнительно стимулирован дигидротестостероном (Flament et al., 2009). Способностью к регенерации семенника обладает также гребенчатый тритон (*Triturus cristatus*), у которого, как давно замечено, после двусторонней кастрации сохраняются островки герминативных клеток вблизи легкого (Du Bois, De Beaumont, 1927; цит. по Flament et al., 2009). Данные о регенерации семенника получены ранее и для *Cynops pyrrhogaster* (Uchida, Hanaoka, 1949). Высокие потенции антериальной части семенника взрослых тритонов дифференцироваться в новые постериальные отделы дают еще один и далеко не последний пример проявления этими животными ювенильных черт и обусловленной этим высокой регенерационной способности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате анализа различных аспектов биологии наиболее примитивных хвостатых амфибий (*Urodela*), обладающих в тоже время наиболее высокими среди позвоночных животных регенерационными способностями, можно сделать следующие заключения (рисунок). Присущие развитию этих животных гетерохрония и пedomорфоз обусловили ряд особенностей, проявляющихся как на организменном, системном, так и тканевом уровнях. Эволюционная история этих животных привела к формированию и сохранению генома очень больших размеров, с минимальными межвидовыми отличиями в его составе. Размеры генома обусловили крупные размеры клеток, сниженную скорость пролиферации, а также (или как следствие), снижение скорости развития отдельных тканей, в том числе тканей глаза. Это, в свою очередь, привело к упрощению строения и понижению уровня дифференцировки тканей, в том числе мозга и его зрительной доли. Помимо этого, в отдельных тканях, в том числе в сетчатке глаза были обнаружены области постоянного клеточного роста и клеточные популяции, обладающие высокой степенью пластичности, например, РПЭ и пигментный эпителий радужки. На молекулярно-генетическом уровне в тканях половозрелых *Urodela*, в том числе в мозге и РПЭ



Звенья предполагаемой взаимосвязи между педоморфозом Urodela и их высокой регенерационной способностью.

обнаружена экспрессия генов, кодирующих молекулы, участвующие в регуляции раннего развития. Таким образом, можно предполагать, что высокая способность к регенерации тканей, в том числе тканей глаза – сетчатки, зрительного нерва – является результатом проявления половозрелыми животными ряда ювенильных черт.

Несмотря на приведенные доводы, наше объяснение высокой регенерационной способности у Urodela не претендует на универсальность. Так аксолотли (неотеническая форма хвостатых амфибий) сходным с тритонами (Urodela с признаками прогенеза) образом могут регенерировать органы и ткани, включая конечность, хвост, спинной мозг; однако регенерация сетчатки аксолотлей до сих пор не показана (Stroeva, Mitashov, 1983). При этом не исключено, что возможность восстановления этой ткани будет обнаружена в будущем, на определенных стадиях онтогенетического развития, так, как это произошло с регенерацией хрусталика глаза у личинок аксолотлей, прежде не входившими в разряд животных, обладающих этой способностью (Suetsugu-Maki et al., 2012).

Так или иначе, обнаруженная связь способности к регенерации с проявлением у половозрелых Urodela ювенильных черт уже сейчас может служить для решения ряда ключевых вопросов регенерационной медицины. Например, таких, как получение информации о факторах, необходимых для поддержания у взрослых животных пластичности специализированных клеток и популяций малодифференцированных клеток предшественников, а также факторов регуляции их дифференцировки.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант 14-04-00184а) и Программы Президиума РАН “Биоразнообразии природных систем”.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Авдонин П.П. Экспрессия регуляторных генов *Fgf2*, *Rax6*, *Six3*, *Otx2*, *Pitx1* и *Pitx2* в эпиморфной регенерации сетчатки глаза у тритона *Pleurodeles waltl*: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М.: ИБР РАН, 2010. 23 с.
- Авдонин П.П., Григорян Э.Н., Маркитантова Ю.В. Транскрипционный фактор *Pitx2*: локализация при регенерации сетчатки тритона // Изв. РАН. Сер. биол. 2010. Т. 435. № 3. С. 283–288.
- Авдонин П.П., Маркитантова Ю.В., Зиновьева Р.Д., Миташов В.И. Экспрессия регуляторных генов *Rax6*, *Otx2*, *Six3* и *FGF2* в процессе регенерации сетчатки у тритона // Изв. РАН. Сер. биол. 2008. № 4. С. 414–421.
- Антон Г.Дж., Шпиллер М., Григорян Э.Н. Содержание ДНК в клетках желез кожных покровов хвостатых амфибий // ДАН. 1993. V. 332. № 2. Р. 251–253.
- Воробьева Э.И. Проблема происхождения наземных позвоночных. М.: Наука, 1992. 344 с.

- Григорян Э.Н. Цитологические основы трансдифференцировки в тканях глаза позвоночных: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М.: ИБР РАН, 1998. 53 с.
- Григорян Э.Н. Факторы компетенции клеток ретиального пигментного эпителия для репрограммирования в нейрональном направлении при регенерации сетчатки у тритона // Изв. РАН. Сер. биол. 2015. № 1. С. 5–16.
- Григорян Э.Н., Поплинская В.А. Изменение относительного числа смещенных биполяров в сетчатке *Pleurodeles waltl* в зависимости от возраста и в результате облучения ярким светом // Онтогенез. 2002. Т. 33. № 2. С. 113–117.
- Григорян Э.Н., Иванова И.П., Поплинская В.А. Обнаружение новых, внутренних источников регенерации нейральной сетчатки после ее отслойки у тритонов. I. Морфологическое и количественное исследование // Изв. РАН. Сер. биол. 1996. № 3. С. 319–332.
- Григорян Э.Н., Маркитантова Ю.В., Авдонин П.П., Радугина Е.А. Исследование регенерации у амфибий в эпоху молекулярно-генетических подходов и методов // Генетика. 2013. Т. 49. № 1. С. 55–72.
- Иорданский Н.Н. Эволюция жизни. М.: Академия, 2001. 425 с.
- Маркитантова Ю.В., Макарьев Е.О., Смирнова Ю.А., Зиновьева Р.Д., Миташов В.И. Исследование паттерна экспрессии регуляторных генов *Pax6*, *Prox1* и *Six3* в ходе регенерации структур глаза тритона // Изв. РАН. Сер. биол. 2004. № 5. С. 522–531.
- Маркитантова Ю.В., Авдонин П.П., Григорян Э.Н. Идентификация гена нуклеостемина в тканях глаза взрослого тритона *Pleurodeles waltl* // Изв. РАН. Сер. биол. 2015. № 5. С. 453–460.
- Миташов В.И., Панова И.Г., Коусоулакос С. Трансдифференцировочные потенции клеток цилиарного и пигментного эпителиев низших позвоночных и млекопитающих // Изв. РАН. Сер. биол. 2004. № 4. С. 395–403.
- Смирнов С.В. Метаморфоз хвостатых амфибий: особенности, механизмы регуляции и эволюция // Журнал общей биологии. 2006. Т. 67. № 5. С. 323–334.
- Blassberg R.A., Garza-Garcia A., Janmohamed A., Gates P.B., Brookes J.P. Functional convergence of signalling by GPI-anchored and anchorless forms of a salamander protein implicated in limb regeneration // J. Cell Sci. 2011. V. 124. P. 47–56.
- Bruckskotten M., Looso M., Reinhardt R., Braun T., Borchardt T. Newt-omics: a comprehensive repository for omics data from the newt *Notophthalmus viridescens* // Nucleic Acids Res. 2012. V. 40. P. D895–D900.
- Chiba C., Mitashov V.I. Cellular and molecular events in the adult newt retinal regeneration. In: Strategies for retinal tissue repair and regeneration in vertebrates: from fish to human. Chiba Ch. (Ed.), Research Signpost, Kerala, India, 2007. P. 15–33.
- Denoël M., Joly P. Neoteny and progenesis as two heterochronic processes involved in paedomorphosis in *Triturus alpestris* (Amphibia: Caudata) // Proc. R. Soc. Lond. Ser. B. Biol. Sci. 2000. V. 267. P. 1481–1485.
- Denoël M., Joly P., Whiteman H.H. Evolutionary ecology of facultative paedomorphosis in newts and salamanders // Biol. Rev. Camb. Philos. Soc. 2005. V. 80. № 4. P. 663–671.
- Dowling J.E. The retina. An approachable part of the brain (Revised Edition). Harvard. Belknap-Harvard Univ. Press. 2012. 384 p.
- Du Bois A.M., De Beaumont J. Intersexualité phénotypique dans la gonade mâle du triton. // C. R. Soc. Biol. 1927. V. 97. P. 1323–1324.
- Duellman W.E., Trueb L. Biology of Amphibians. Baltimore. Johns Hopkins University Press. 1994. 670 p.
- Flajnik M.F., Miler K., Du Pasquier L. Evolution of the immune system. In: Fundamental Immunology (5th ed.), Paul W.E. (Ed). Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins. 2003. P. 519–570.
- Flament S., Dumond H., Chardard D., Chesnel A. Lifelong testicular differentiation in *Pleurodeles waltl* (Amphibia, Caudata) // Reprod. Biol. Endocrinol. 2009. V. 7. P. 21.
- Garza-Garcia A.A., Driscoll P.C., Brookes J.P. Evidence for the local evolution of mechanisms underlying limb regeneration in salamanders // Integr. Comp. Biol. 2010. V. 50. P. 528–535.
- Gibbs K.M., Chittur S.V., Szaro B.G. Metamorphosis and the regenerative capacity of spinal cord axons in *Xenopus laevis* // Eur. J. Neurosci. 2011. V. 33. P. 9–25.
- Godwin J.W., Rosenthal N. Scar-free wound healing and regeneration in amphibians: immunological influences on regenerative success // Differentiation. 2014. V. 87. № 1–2. P. 66–75.
- Goss R.J. A History of Regeneration Research: Milestones in the Evolution of a Science. Goss R.J., Dinsmore C.E. (Eds.). Cambridge. Cambridge Univ. Press. 1991. 233 p.
- Grigoryan E.N. Alternative intrinsic cell sources for neural retina regeneration in adult urodelean amphibians. In: Strategies for retinal tissue repair and regeneration in vertebrates: From fish to human. Chiba Ch. (Ed.), Research Signpost, Kerala, India, 2007. P. 35–62.
- Grigoryan E.N. Shared triggering mechanisms of retinal regeneration in lower vertebrates and retinal rescue in higher ones. In: Tissue regeneration – from basic biology to clinical application. Davies J. (Ed.). In Tech, Croatia. 2012. P. 145–164.
- Herrick J., Sclavi B. A new look at genome size, evolutionary duration and genetic variation in salamanders // Comptes Rendus Palevol. 2014. V. 13. P. 611–621.
- Horner H.A., MacGregor H. C-value and cell volume: their significance in the evolution and development of amphibians // J. Cell Sci. 1983. V. 63. P. 135–146.
- Johnson C.K., Voss S.R. Salamander paedomorphosis: linking thyroid hormone to salamander life history and life cycle evolution // Curr. Top. Dev. Biol. 2013. V. 103. P. 229–258.
- Joven A., Morona R., Gonzalez A., Moreno N. Expression patterns of *Pax6* and *Pax7* in the adult brain of a urodele amphibian, *Pleurodeles waltl* // J. Comp. Neurol.: Res. Syst. Neurosci. 2013. V. 521. P. 2088–2124.
- Kaneko Y., Hirota K., Matsumoto G., Hanyu Y. Expression pattern of a newt *Notch* homologue in regenerating newt retina // Develop. Brain Res. 2001. V. 128. P. 53–62.
- Kumar A., Delgado J.-P., Gates P.B., Neville G., Forge A., Brookes J.P. The aneurogenic limb identifies developmental cell interactions underlying vertebrate limb regeneration // PNAS USA. 2011. V. 108. P. 13588–13593.
- Kumar A., Godwin J.W., Gates P.B., Garza-Garcia A.A., Brookes J.P. Molecular basis for the nerve dependence of

- limb regeneration in an adult vertebrate // *Science*. 2007. V. 318. P. 772–777.
- Keefe J.R. An analysis of urodelean retinal regeneration // *J. Exp. Zool.* 1973. V. 184. P. 185–257.
- Leghissa S. L'evoluzione del tetto office nei bassi vertebrati (I) // *Arch. Ital. Anat. Embriol.* 1962. V. 67. P. 343–413.
- Looso M., Preussner J., Sousounis K., Bruckskotten M., Michel C.S., Lignelli E., Reinhardt R., Höffner S., Krüger M., Tsonis P.A., Borchardt T., Braun T. A *de novo* assembly of the newt transcriptome combined with proteomic validation identifies new protein families expressed during tissue regeneration // *Genome Biol.* 2013. V. 14. № 2. R16.
- Lui K.O., Zangi L., Chien K.R. Cardiovascular regenerative therapeutics via synthetic paracrine factor modified mRNA. In: *Heart Regeneration and Rejuvenation // Stem Cell Res.* 2014. V. 13. Issue 3. Part B. P. 693–704.
- Maki N., Suetsugu-Maki R., Sano S., Nakamura K., Nishimura O., Tarui H., Del Rio-Tsonis K., Ohsumi K., Agata K., Tsonis P.A. Oocyte-type linker histone B4 is required for transdifferentiation of somatic cells *in vivo* // *FASEB J.* 2010. V. 24. № 9. P. 3462–3467.
- Maki N., Suetsugu-Maki R., Tarui H., Agata K., Del Rio-Tsonis K., Tsonis P.A. Expression of stem cell pluripotency factors during regeneration in newts // *Dev. Dyn.* 2009. V. 238. № 6. P. 1613–1616.
- Maki N., Takechi K., Sano S., Tarui H., Sasai Y., Agata K. Rapid accumulation of nucleostemin in nucleolus during newt regeneration // *Dev. Dynam.* 2007. V. 263. P. 941–950.
- Mastellos D.C., DeAngelis R.A., Lambris J.D. Complement-triggered pathways orchestrate regenerative responses throughout phylogenesis // *Semin. Immunol.* 2013. V. 25. № 1. P. 29–38.
- McHedlishvili L., Epperlein H.H., Telzerow A., Tanaka E.M. Aclonal analysis of neural progenitors during axolotl spinal cord regeneration reveals evidence for both spatially restricted and multipotent progenitors // *Development*. 2007. V. 134. P. 2083–2093.
- Mescher A.L., Neff A.W. Loss regenerative capacity: a trade-off for immune specificity? In: *Organ regeneration: hints at immune involvement // Cellscience (on-line Cellscience.com/reviews2)* 2004.
- Mescher A.L., Neff A.W. Regenerative capacity and the developing immune system // *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 2005. V. 93. P. 39–66.
- Mitashov V.I. Mechanisms of retina regeneration in urodeles // *Int. J. Dev. Biol.* 1996. V. 40. P. 833–844.
- Mitashov V.I. Retinal regeneration in amphibians // *Int. J. Dev. Biol.* 1997. V. 41. № 6. P. 893–905.
- Northcutt R.G. Evolution of the vertebrate central nervous system: patterns and processes // *Am. Zool.* 1984. V. 24. P. 701–716.
- Northcutt R.G. Lungfish neural characters and their bearing on sarcopterygian phylogeny // *J. Morphol. Suppl.* 1987. V. 1. P. 277–297.
- Odelberg S.J. Cellular plasticity in vertebrate regeneration // *Anat. Rec. Part B. New Anat.* 2005. V. 287. № 1. P. 25–35.
- Olmo E. Nucleotype and cell size in vertebrates: a review // *Bas. Appl. Histochem.* 1983. V. 27. P. 227–256.
- Porrello E.R., Olson E.N. A neonatal blueprint for cardiac regeneration // *Stem Cell Res.* 2014. V. 13. № 3. Part B. P. 556–570.
- Raff R.A., Wray G.A. Heterochrony: developmental mechanisms and evolutionary results // *J. Evol. Biol.* 1989. V. 2. P. 409–434.
- Rapaport D.H., Stone J. Time course of morphological differentiation of cat retinal ganglion cells: influence of soma size // *J. Comp. Neurol.* 1983. V. 221. P. 42–52.
- Roth G., Blanke J., Wakeo D.B. Cell size predicts morphological complexity in the brains of frogs and salamanders // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1994. V. 91. P. 4796–4800.
- Roth G., Dicke U., Nishikawa K.C. How do ontogeny, morphology and physiology of sensory systems constrain and direct the evolution of amphibians? // *Am. Nat. Suppl.* 1992. V. 139. P. S105–S124.
- Roth G., Nishikawa K.C., Naujoks-Manteuffel C., Schmidt A., Wake D.B. Paedomorphosis and simplification in the nervous system of salamanders // *Brain Behav. Evol.* 1993. V. 42. P. 137–170.
- Safi R., Vlaeminck-Guillem V., Duffraisse M., Seugnet I., Plateroti M., Margotat A., Duterque-Coquillaud M., Crespi E.J., Denver R.J., Demeneix B., Laudet V. Paedomorphosis revisited: thyroid hormone receptors are functional in *Necturus maculosus* // *Evol. Dev.* 2006. V. 8. № 3. P. 284–292.
- Schnapp E., Kragl M., Rubin L., Tanaka E.M. Hedgehog signaling controls dorsoventral patterning, blastema cell proliferation and cartilage induction during axolotl tail regeneration // *Development*. 2005. V. 132. P. 3243–3253.
- Seifert A.W., Monaghan J.R., Smith M.D., Pasch B., Stier A.C., Michonneau F., Maden M. The influence of fundamental traits on mechanisms controlling appendage regeneration // *Biol. Rev.* 2011. V. 87. № 2. P. 330–345.
- Seifert A.W., Voss S.R. Revisiting the relationship between regenerative ability and aging // *BMC Biol.* 2013. V. 11. № 2. P. 1–4.
- Sessions S.K. Genome Size. In: *Reference Module in Biomedical Sciences, from Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)*. 2013. P. 301–305.
- Sessions S.K., Larson A. Developmental correlates of genome size in plathodontid salamanders and their implications for genome evolution // *Evolution*. 1987. V. 41. P. 1239–1251.
- Stroeva O.G., Mitashov V.I. Retinal pigment epithelium: proliferation and differentiation during development and regeneration // *Int. Rev. Cytol.* 1983. V. 83. P. 221–293.
- Suetsugu-Maki R., Maki N., Nakamura K., Sumanas S., Zhu J., Del Rio-Tsonis K., Tsonis P.A. Lens regeneration in axolotl: new evidence of developmental plasticity // *BMC Biol.* 2012. V. 10. № 103. P. 1–8.
- ten Donkelaar H.J. In: *The central nervous system of vertebrates. Nieuwenhuys R., ten Donkelaar H.J., Nicholson C. (Eds.) London: Springer.* 1998. P. 1045–1150.
- Uchida T., Hanaoka K.I. The occurrence of oviform cells by hormonal injection in the regenerated testes of a newt // *Cytologia*. 1949. V. 15. P. 109–130.

High Regenerative Ability of Tailed Amphibian (Urodela) as a Result of the Expression of Juvenile Traits by Mature Animals

E. N. Grigoryan

Kol'tsov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Vavilov str., 26, Moscow-mail: vgcherdantsev@yandex.ru

Received August 26, 2015; in final form, November 2, 2015

The highest potencies of regeneration in tailed amphibians in comparison with abilities of organ and tissue restoration in other vertebrates represent the goal of longstanding and intense studies. Accumulated information can half-open some mysteries of cellular and molecular fundamentals of regeneration in Urodela but it does not explain the maintenance of regenerative abilities in mature, adult animals. The information summarized in the review suggests that the paedomorphosis inherent in this animal group determines the keeping of the juvenile state on all levels – from organismic to molecular one. This in turn, permits and makes remarkably easier an initiation and development of regenerative responses on trauma, right up to the epimorphic regeneration of whole organs. As an example we have traced paedomorphosis – associated cellular and molecular specificities of urodelean eye and brain tissues, which could possibly play a permissive role in their complete regeneration.

Keywords: amphibias, Urodela, paedomorphosis, regeneration